

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 86104723.1

⑤① Int. Cl.⁴: **A 61 K 9/22**

⑲ Anmeldetag: 07.04.86

③① Priorität: 18.04.85 DE 3513938

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.11.86 Patentblatt 86/48

⑥④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

⑦① Anmelder: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter
Haftung
Frankfurter Strasse 250
D-6100 Darmstadt(DE)

⑦② Erfinder: Wahlig, Helmut, Dr.
Roemheldweg 16
D-6100 Darmstadt(DE)

⑦③ Erfinder: Dingeldein, Elvira, Dr.
Am Spitzenpfad 9
D-6072 Dreieich(DE)

⑤④ Cytostatikhaltiges Pharmakadepot.

⑤⑦ Die Anmeldung betrifft ein im Körper implantierbares
Pharmakadepot zur kontrollierten verzögerten Freisetzung
von Cytostatika, dadurch gekennzeichnet, daß ein Kunststoff
auf Basis von Polyacrylaten und/oder Polymethacrylaten ein
Cytostatikum und zumindest eine Aminosäure enthält.

Das Depot kann in besonders vorteilhafter Weise zur
lokalen Bekämpfung von Tumoren verwendet werden.

- 1 -

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung

6100 D a r m s t a d t

Cytostatikahaltiges Pharmakadepot

Die Erfindung betrifft ein im Körper implantierbares Pharmakadepot zur kontrollierten verzögerten Freisetzung von Cytostatika.

- 5 Im Körper implantierbare Materialien, die Cytostatika enthalten, sind in großer Zahl bekannt. Als Basismaterialien sind sowohl organische Polymere wie z.B. Polyglycolide, Polylactide, Silikongummi, Polycarbonsäuren, Kollagen oder Gelatine genannt als auch anorganische Materialien wie
- 10 z.B. gesintertes oder gepreßtes Tricalciumphosphat.

- Die bisher vorgeschlagenen Materialien sollen in vorgefertigter Form geliefert und vom Chirurgen an geeigneter Stelle implantiert werden. Neben der Aufgabe als Wirkstoffdepot zu wirken, haben diese Materialien in der Regel keine weitere Funktion. In vielen Fällen wie z.B.
- 15 bei der Sanierung von Knochendefekten ist es jedoch so, daß das Implantat auch stützende oder tragende Funktionen übernehmen muß. So z.B., wenn bei der Entfernung bösartig befallener Knochenteile die Stabilität des
- 20 verbleibenden Knochens nicht mehr gewährleistet ist, oder wenn bei der Sanierung eines Defekts eine Prothese implantiert werden muß. In diesen Fällen ist es außerdem wesentlich, daß das Material dem Defekt optimal angepaßt werden kann.

- Es bestand daher ein Bedürfnis nach einem Material, das sowohl in vorgefertigter Form geliefert werden kann als auch in einer Form zur Verfügung gestellt werden kann, die es dem Chirurgen erlaubt, das Material optimal den örtlichen Gegebenheiten anzupassen, das in der Lage ist, auch stützende und tragende Funktionen zu erfüllen und das darüber hinaus auch das inkorporierte Cytostatikum in zuverlässig reproduzierbarer Weise in wirksamen Mengen freisetzt.
- 5
- 10 Diese Aufgabe wurde durch die vorliegende Erfindung gelöst. Es wurde nämlich gefunden, daß ein an sich als Knochenzement bekanntes Kunststoffmaterial auf Basis von Polyacrylaten und/oder Polymethacrylaten auch als Basis-
- 15 material für ein cytostatikumhaltiges Wirkstoffdepot geeignet ist und dabei alle Voraussetzungen in Bezug auf Festigkeit und Formgebung erfüllt, das aber auch in der Lage ist, das Cytostatikum in wirksamen Mengen freizusetzen, wenn dem Basismaterial eine Aminosäure zugemischt wird, insbesondere dann, wenn die Aminosäure in einer
- 20 speziellen Korngröße eingesetzt wird.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein im Körper implantierbares Pharmakadepot zur kontrollierten verzögerten Freisetzung von Cytostatika, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Kunststoff auf Basis von Polyacrylaten und/oder Polymethacrylaten ein Cytostatikum und zumindest eine Aminosäure enthält.

25

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Vorprodukt zur Herstellung eines solchen Pharmakadepots, das etwa 50 bis 75 Gew.% eines feinteiligen Polymerisats von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern, das gegebenenfalls weitere Zusätze wie z.B. Röntgenkontrastmittel, Farbstoffe und Katalysatoren enthalten kann, 1 bis 15 Gew.%

30

einer Aminosäure, 0,1 bis 4 Gew.% eines Cytostatikums und 20 bis 45 Gew.% eines Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren enthält, das gegebenenfalls weitere Zusätze wie z.B. Stabilisatoren und Polymerisationsbeschleuniger enthält.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Pharmakadepots, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man etwa 50 bis 75 Gewichtsteile eines feinteiligen Polymerisats von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern, das gegebenenfalls weitere Zusätze wie z.B. Röntgenkontrastmittel, Farbstoffe und Katalysatoren enthalten kann, 1 bis 15 Gewichtsteile einer Aminosäure, 0,1 bis 4 Gewichtsteile eines Cytostatikums und 20 bis 45 Gewichtsteile eines Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren, das gegebenenfalls weitere Zusätze wie z.B. Stabilisatoren und Polymerisationsbeschleuniger enthält, zu einer halbfesten Paste vermengt, diese in eine gewünschte Form bringt und durch Polymerisation und Vernetzung aushärten läßt.

Gegenstand der Erfindung ist schließlich auch die Verwendung eines solchen Pharmakadepots bei der Bekämpfung von Tumoren.

Die Kunststoffmaterialien auf Basis von Polyacrylaten und/oder Polymethacrylaten, die als Ausgangsmaterialien zur Herstellung des erfindungsgemäßen Pharmakadepots eingesetzt werden, sind an sich bekannt. Sehr gebräuchlich ist z.B. ein Knochenzement, der in einer Normalpackung 2 Beutel mit je etwa 40 g Pulver und 2 Ampullen mit je 20 ml Flüssigkeit enthält. Das Pulver ist ein feines Perlpolymerisat aus Methacrylsäuremethylester mit einem Copolymeranteil von Acrylsäuremethylester.

Als Katalysator sind dem Pulver etwa 0,5 % Dibenzoylperoxid zugesetzt. Zur Kennzeichnung des Materials sind bei der Herstellung Spuren von Chlorophyll mit einpolymerisiert. Als Röntgenkontrastmittel kann das Pulver gegebenenfalls
5 zusätzlich z.B. Zirkondioxid enthalten. Die zugehörige Flüssigkeit besteht aus monomerem Methacrylsäuremethylester, dem als Polymerisationsbeschleuniger etwa 0,7 % Dimethyl-p-toluidin sowie als Stabilisator Spuren von Hydrochinon zugesetzt sind. Auch diese Flüssigkeit ist
10 in der Regel zur Kennzeichnung mit Spuren von Chlorophyll eingefärbt. Das in Polyethylenbeutel abgepackte Pulver ist mit Ethylenoxid sterilisiert. Die Flüssigkeit ist steril filtriert und in Glasampullen abgefüllt.

Beim Zusammenmischen von zwei Gewichtsteilen Pulver mit
15 einem Gewichtsteil Flüssigkeit reagiert das Dibenzoylperoxid mit dem Dimethyl-p-toluidin in der Flüssigkeit, wodurch die radikalische Polymerisation angeregt wird. Die Mischung ist so abgestimmt, daß sie schon nach etwa einer Minute als teigige Paste verwendet werden kann.
20 Diese Paste bleibt für mehrere Minuten knetbar und beginnt dann unter Wärmeentwicklung auszuhärten. Nach etwa 5 bis 10 Minuten ist die Polymerisation im wesentlichen abgeschlossen. Während der Polymerisation, solange die Paste noch formbar ist, kann diese in jede
25 gewünschte Form gebracht werden, also z.B. zum Ausfüllen von Knochenhöhlen oder zum Einzementieren von Prothesen direkt in den Körper gebracht oder zur Herstellung von Formkörpern verwendet werden, die extrakorporal aushärten und danach an beliebigen Körperstellen
30 eingesetzt werden können.

Erfindungsgemäß wird diesem Basismaterial ein Cytostatikum zugesetzt. Dieses kann als feinverteiltes Pulver den übrigen Bestandteilen, also dem Präpolymeren und dem Monomeren zugemischt und so in dem entstehenden Polymerisat homogen verteilt werden. Es kann aber auch bereits bei der Herstellung des Präpolymerisats in dieses eingearbeitet werden.

Cytostatika sind in großer Zahl bekannt und im Prinzip sind alle für den erfindungsgemäßen Zweck verwertbar, soweit sie mit den übrigen Bestandteilen des Depots verträglich sind und durch die beim Auspolymerisieren des Materials entstehende Wärme nicht zerstört werden. Vorzugsweise werden jedoch Adriamycin, 5-Fluoro-uracil und Methotrexat eingesetzt, wobei insbesondere mit Methotrexat sehr gute Ergebnisse erzielt werden.

Das Cytostatikum wird in wirksamen Mengen eingesetzt, die je nach dem verwendeten Wirkstoff unterschiedlich sein können. In der Regel wird eine solche Menge eingearbeitet, daß sich in dem Pharmakadepot eine Konzentration von etwa 0,1 bis 4 Gew.% ergibt. Bevorzugt sind insbesondere bei Methotrexat Konzentrationen von 0,2 bis 2 Gew.% und insbesondere von 0,4 bis 1 Gew.%.

Wesentlich für eine zuverlässige Freisetzung des Wirkstoffs ist die zusätzliche homogene Einarbeitung einer Aminosäure, wobei dabei relativ große Mengen von etwa 1 bis 15 Gew.% notwendig sind, die gewünschte Freisetzung des Wirkstoffs zu fördern. Bevorzugt werden etwa 2 bis 10 Gew.% und insbesondere etwa 3 bis 8 Gew.% eingesetzt. Geeignet sind im Prinzip alle natürlichen und sowohl mit dem Basismaterial als auch physiologisch verträglichen Aminosäuren, wobei insbesondere einbasische Aminosäuren mit Molekulargewichten von etwa 75 bis 200 in Betracht kommen wie z.B. Glycin, Alanin, Histidin, Leucin, Threonin und Arginin.

Besonders bevorzugt wird Arginin eingesetzt.

Als besonders überraschend hat sich herausgestellt, daß nicht nur die Menge der Aminosäure einen Einfluß auf die Freisetzung des Cytostatikums ausübt, sondern auch deren Korngröße. So wurde gefunden, daß insbesondere
5 Korngrößen $< 125 \mu\text{m}$ eine vorteilhaft gleichmäßige und reproduzierbare Freisetzung bewirken. Dazu können die handelsüblichen Materialien eingesetzt werden von denen Teilchen mit Durchmessern oberhalb $125 \mu\text{m}$ abgetrennt
10 sind.

Es muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß die Charakterisierung eines Teilchen durch die Teilchen-
größe bzw. den Durchmesser streng genommen nur bei Iso-
metrischen Teilchen möglich ist, die also in allen drei
15 Dimensionen gleiche Abmessungen besitzen (im Idealfall die Kugel). Dies ist bei dem handelsüblichen Material z.B. dem von E. Merck unter der Art.-Nr. 1542 erhältlichen Arginin auch der Fall. Überraschender Weise wurde jedoch festgestellt, daß die mit einem solchen Material
20 erzielten guten Ergebnisse durch eine Veränderung der Form der Aminosäureteilchen noch verbessert werden können. So kann durch eine Mikronisierung der Teilchen, wobei ein stäbchenförmiges Material gewonnen wird, das nach der Kornanalyse durch Luftstrahlsiebung zu mindestens
25 95 Gew.% aus Teilchen $< 50 \mu\text{m}$ besteht, eine weitere deutliche Verbesserung der Freisetzung erreicht werden.

In noch stärkerem Maße verbessert wird die Freisetzung des Wirkstoffs durch eine Lyophilisierung der Amino-
säure. Dabei werden z.B. im Falle des Arginins nadel-
30 förmige Teilchen gewonnen, die ein Verhältnis von kleinster zu größter Dimension von etwa 1 zu 2 bis 1 zu 20 aufweisen. Die Länge dieser Teilchen kann bis zu mehreren $100 \mu\text{m}$ betragen, die Dicke ist jedoch in der Regel deutlich unter $50 \mu\text{m}$.

Aus diesen Beispielen wird deutlich, daß eine zusätzliche Verbesserung der Wirkstofffreisetzung dadurch erreicht werden kann, daß die Aminosäureteilchen verkleinert und/oder in eine von der Kugelform weitgehend abweichende Form gebracht werden. Als fiktive "Durchmesser" eines solchen z.B. nadel- oder stäbchenförmigen Teilchens soll der eines kugelförmigen Teilchens gleichen Volumens verstanden werden. Im Sinne dieser Definition besitzt also ein stäbchenförmiges Teilchen mit einer Länge von etwa 500 μm und einer Dicke von etwa 50 μm ebenfalls einen "Durchmesser" von etwa 125 μm . Besonders bevorzugt sind Teilchen mit einem "Durchmesser" von unterhalb 50 μm und Stäbchen- oder Nadelform.

Die Zumischung der Aminosäure zu dem Basismaterial erfolgt analog der des Cytostatikums, wobei gegebenenfalls auch eine Vormischung von Aminosäure und Cytostatikum erfolgen kann oder die Aminosäure auch in das Präpolymere eingearbeitet werden kann.

Obwohl das erfindungsgemäße Pharmakadepot in erster Linie zur Bekämpfung von Tumoren eingesetzt wird, kann es doch vorteilhaft sein, dem Pharmakadepot zusätzlich noch Wirkstoffe anderer Wirkrichtungen beizufügen, insbesondere Antibiotika und/oder Antiseptika zur Bekämpfung oder Verhinderung von Infektionen am Implantationsort. Antibiotika sollten möglichst sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Erreger wirksam sein und sollten bei den Erregern keine oder nur eine verzögerte Resistenz hervorrufen. Beispielsweise als geeignet können Aminoglycosidantibiotika wie Amikacin, Butirosin, Didesoxykanamycin B (DKP), Fortimycin, Gentamycin, Kanamycin, Lidomycin, Neomycin, Netilmicin, Ribostamycin, Sagamycine, Seldomycine und deren Epimere, Sisomicin, Sorbistin, Tobramycin, Streptomycine, Linkomycine wie Clindamycin,

- Lincomycin und Rifamycine wie Refampicin und Rifamycin genannt werden. Als Antiseptika kommen z.B. Bromchlorophen, Hexetidin, Buclosamid, Salicylsäure, Cernitrat, Chlorhexidin, 5-Chlor-8-hydroxy-chinolin, Kupfer-8-hydroxy-
- 5 chinolat, Acridinorange, Undecensäure, Undecoyliumchlorid, Silbersalze wie Silbersulfadiazin, Mafenid, Nitrofurazol, Cloflucarban, Tribromsalan, Taurolin und Noxythiolin in Frage. Auch diese zusätzlichen Wirkstoffe, deren Art und Menge sich nach der gewünschten zusätzlichen Wirkung richtet, können den anderen Materialien auf an sich übliche
- 10 Weise, vorzugsweise in feinverteilter Pulverform, zugemischt werden, wobei auch hier gegebenenfalls eine Vormischung mit einzelnen der anderen Bestandteilen oder eine Einarbeitung in das Präpolymerisat erfolgen kann.
- 15 Wie bereits erwähnt, kann das erfindungsgemäße Pharmakadepot fertig auspolymerisiert und damit in vorbestimmter Form zur Verfügung gestellt werden. Dies wird insbesondere dann sein, wenn z.B. beim Einsatz in Weichteilen lediglich die Funktion als lokale Wirkstoffquelle
- 20 erfüllt werden muß. Dazu kann das Depot in beliebiger Form wie z.B. als Granulat, als Kubus, Kugel oder Ellipsoid, als Folie, Platte, Stift, Röhre oder anderer dem jeweiligen Einsatz angepaßter Form hergestellt werden.
- In der Regel wird man dem Chirurg jedoch das erfindungsgemäße Material als Vorprodukt in die Hand geben, so
- 25 daß die Formgebung erst bei der Implantation erfolgt und somit das Pharmakadepot den örtlichen Gegebenheiten optimal angepaßt und das Material auch bei der Implantation von Prothesen wie ein herkömmlicher Knochen-
- 30 ment eingesetzt werden kann.

Dazu werden die Bestandteile analog den oben beschriebenen bekannten Knochenzementen gebrauchsfertig so abgepackt, daß aufeinander abgestimmte Mengen der Feststoffe und der Flüssigkeit (des Monomeren) in einer Packung
5 vorliegen. Aus diesem Vorprodukt kann dann in einfacher Weise das Pharmakadepot dadurch hergestellt werden, daß die Komponenten vermischt werden, wobei durch den der Feststoffkomponente beigefügten Katalysator die Polymerisation des Monomeren in Gang gesetzt wird und nach we-
10 nigen Minuten Reaktionszeit das ausgehärtete Endprodukt vorliegt. In der dazwischenliegenden Zeit in der das Material plastisch verformbar ist, kann es in den Körper eingebracht werden und dabei geformt werden.

Beispiel 1

- 15 39,2 g eines sterilen feinen Perlpolymerisats, bestehend aus einem Copolymerisat von Methylacrylat und Methylmethacrylat, das zusätzlich 0,5 % Dibenzoylperoxid und Spuren Chlorophyll enthält, werden mit 0,8 g L-Arginin (weitgehend isometrische Teilchen einer Größe $< 125 \mu\text{m}$)
20 und 0,5 g Methotrexat vermischt und zusammen mit einer Ampulle mit 20 ml Methacrylsäuremethylester mit einem Zusatz von etwa 0,7 % Dimethyl-*p*-toluidin und etwa 0,006 % Hydrochinon (Monomerflüssigkeit) steril zu einer gebrauchsfertigen Einheit verpackt.
- 25 In den folgenden Beispielen wird analog verfahren, wobei folgende Mengen der Ausgangsmaterialien eingesetzt werden:

Beispiel 2

38,0 g Perlpolymerisat, 2,0 g L-Arginin, 0,5 g Methotrexat, 20,0 ml Monomerflüssigkeit

Beispiel 3

- 5 37,0 g Perlpolymerisat, 3,0 g L-Arginin, 0,5 g Methotrexat, 20,0 ml Monomerflüssigkeit

Beispiel 4

36,0 g Perlpolymerisat, 4,0 g L-Arginin, 0,5 g Methotrexat, 20,0 ml Monomerflüssigkeit

- 10 Beispiel 5

34,0 g Perlpolymerisat, 6,0 g L-Arginin, 0,5 g Methotrexat, 20,0 ml Monomerflüssigkeit

Beispiel 6

- 15 37,0 g Perlpolymerisat, 3,0 g L-Arginin, 0,1 g Methotrexat, 20,0 ml Monomerflüssigkeit

Beispiel 7

37,0 g Perlpolymerisat, 3,0 g L-Arginin, 0,25 g Methotrexat, 20,0 ml Monomerflüssigkeit

Beispiele 8 bis 14

- 20 Es wird analog den Beispielen 1 bis 7 verfahren, wobei das Arginin in mikronisierter Form mit einem Teilchendurchmesser von unter 50 µm eingesetzt wird.

Beispiele 15 bis 21

Es wird analog den Beispielen 1 bis 7 verfahren, wobei das Arginin in lyophilisierter Form (Nadeln) mit einem Teilchendurchmesser von unter 125 μm eingesetzt wird.

5 Beispiele 22 bis 42

Es wird analog den Beispielen 1 bis 7 verfahren, wobei anstelle von Arginin jeweils L-Histidin, L-Leucin oder L-Threonin eingesetzt wird.

Beispiele 43 bis 49

- 10 Es wird analog den Beispielen 1 bis 7 verfahren, wobei den Feststoffen zusätzlich 0,5 g Gentamycin zugemischt wird.

Beispiele 50 bis 56

- 15 Es wird analog den Beispielen 1 bis 7 verfahren, wobei den Feststoffen zusätzlich 0,25 g Gentamycin zugemischt wird.

Beispiel 57

- 20 Aus einem Vorprodukt nach Beispiel 4 wird durch Vermischen der Feststoffkomponente mit der Monomerflüssigkeit eine Paste bereitet, die man von Hand oder mit Hilfe einer Spritze in eine Knochenhöhle einbringt oder einpreßt und dort aushärten läßt.

In gleicher Weise können die Vorprodukte nach den übrigen der Beispiele 1 bis 56 eingesetzt werden.

In die in den Körper eingebrachte, noch nicht ausgehärtete Paste kann eine Prothese wie z.B. eine Endoprothese eingepreßt werden. Nach dem Aushärten des Kunststoffs ist die Prothese fest im Körper verankert.

Beispiel 58

36 g eines feinteiligen Copolymerisats aus Methylacrylat und Methylmethacrylat, das zusätzlich 0,5 % Dibenzoylperoxid und Spuren Chlorophyll enthält, 4 g mikronisiertes L-Arginin, 0,5 g Methotrexat, 0,5 g Gentamycin und 20 ml Methylmethacrylat, das etwa 0,7 % Dimethyl-p-toluidin und etwa 0,006 % Hydrochinon enthält, werden gründlich vermischt. Aus der entstehenden Paste werden Kugeln, Stifte, Ovoide sowie auch größere Implantate wie Zylinder, Röhren, Platten, Folien und andere Teile beliebiger Form und Größe geformt, die nach wenigen Minuten ausgehärtet sind. Die Teile werden steril verpackt und können als lokale Wirkstoffdepots eingesetzt werden.

In analoger Weise können Vorprodukte entsprechend den Beispielen 1 bis 56 zu Formkörpern verarbeitet werden.

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung

6100 D a r m s t a d t

Patentansprüche:

1. Im Körper implantierbares Pharmakadepot zur kontrollierten verzögerten Freisetzung von Cytostatika, dadurch gekennzeichnet, daß ein Kunststoff auf Basis von Polyacrylaten und/oder Polymethacrylaten ein Cytostatikum und zumindest eine Aminosäure enthält.
2. Pharmakadepot nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Cytostatikum in einer Menge von 0,1 bis 4 Gew.% enthalten ist.
3. Pharmakadepot nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure in einer Menge von 1 bis 15 Gew.% enthalten ist.
4. Pharmakadepot nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäure in einer Korngröße von im wesentlichen kleiner als 125 μm enthalten ist.
5. Pharmakadepot nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Cytostatikum Methotrexat enthalten ist.
6. Pharmakadepot nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß neben einem Cytostatikum noch ein Antibiotikum und/oder Antiseptikum enthalten ist.

7. Vorprodukt zur Herstellung eines Pharmakadepots nach Anspruch 1, enthaltend etwa 50 bis 75 Gew.% eines feinteiligen Polymerisats von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern, das gegebenenfalls weitere Zusätze wie
5 z.B. Röntgenkontrastmittel, Farbstoffe und Katalysatoren enthalten kann, 1 bis 15 Gew.% einer Aminosäure, 1 bis 4 Gew.% eines Cytostatikums und 20 bis 45 Gew.% eines Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren, das gegebenenfalls weitere Zusätze wie z.B. Stabilisatoren und Polymerisationsbeschleuniger enthält.
10
8. Vorprodukt nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein Antibiotikum und/oder ein Antiseptikum enthalten ist.
9. Verfahren zur Herstellung eines Pharmakadepots nach
15 Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man etwa 50 bis 75 Gewichtsteile eines feinteiligen Polymerisats von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern, das gegebenenfalls weitere Zusätze wie z.B. Röntgenkontrastmittel, Farbstoffe und Katalysatoren enthalten
20 kann, 1 bis 15 Gewichtsteile einer Aminosäure, 0,1 bis 4 Gewichtsteile eines Cytostatikums und 20 bis 45 Gewichtsteile eines Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren, das gegebenenfalls weitere Zusätze wie z.B. Stabilisatoren und Polymerisationsbeschleuniger enthält, zu einer halbfesten Paste
25 vermischt, diese in eine gewünschte Form bringt und durch Polymerisation und Vernetzung aushärten läßt.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man in die Paste zusätzlich ein Antibiotikum
30 und/oder ein Antiseptikum einarbeitet.
11. Verwendung eines Pharmakadepots nach Anspruch 1, bei der Bekämpfung von Tumoren.